Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber.

Ueber Dilaudid im Vergleich zu Morphin und Heroin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Franz August Nau
approb. Arzt aus Sargenzell.

MARBURG 1930
Buchdruckerei von Joh. Hamel

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 20. Juli 1929.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. A. Gürber.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Wenn die therapeutische Bewertung des Morphins und seiner Derivate durch Tierversuche besonders an Kaltblütern zwar keine sichere Unterlage erwarten läßt — da gerade das Morphin und seine Derivate in besonders eigenartiger Weise auf den Menschen wirken — so sind solche Tierversuche mit Morphinderivaten doch immerhin insofern von Belang, als sie erstens neue Tatsachen zur allgemeinen pharmakologischen Charakterisierung dieser Stoffe erbringen und zweitens bis zu einem gewissen Grade über ihre Giftigkeit Aufschluß geben könnten. Zu den neueren Morphinderivaten, denen therapeutisch gegenüber dem Morphin gewisse Vorteile zukommen sollen, gehört das Dilaudid.[1])

Es wird von ihm behauptet, daß es in analgetischer und sedativer Hinsicht dem Morphin überlegen sei, ohne daß die Verbesserung der Wirkung etwa mit einer größeren allgemeinen Giftigkeit oder sonstigen bedenklichen Nebenwirkungen verknüpft wäre.

Nachdem Marth ebenfalls in Versuchen am Kaltblüter gezeigt hat, daß er zwischen den Wirkungen des Eucodal, Codein, Dionin, Heroin und Paracodein auf den Froschmuskel und das Krötenherz im Vergleich zum Morphin keinen strengen Parallelismus dieser Organwirkungen und der am Menschen ermittelten analgetischen Wirkung finden konnte, wäre an sich die Fortführung derartiger Versuche mit Dilaudid nicht als besonders erfolgversprechend zu erachten.

Wenn ich trotzdem die Prüfung des Dilaudids im Vergleich mit Morphin und Heroin am Kaltblüterorganismus aufgenommen habe, so ist das dadurch gerechtfertigt, daß ich die Versuche nicht nur an Muskel und Herz, sondern auch, was eigentlich am naheliegendsten war, auf

[1]) Nach den Angaben der Fabrik Knoll A.-G. Ludwigshafen ist Dilaudid „Salzsaures Dihydromorphinon".

das Nervensystem des Kaltblüters auszudehnen mir vorgenommen habe.

Mein Versuchsplan gliedert sich somit in Versuche:

I. Am Zentralnervensystem von
   1) Amphibienlarven
      Krötenlarven (Bufo vulg.) u.
      Tritonlarven (Triton vulg.).
   2) Fischen (Döbel, Squalius cephalus)

II. Am Nervenstamm (Nerv. isch. u. musc. gastr. von Rana temporaria).

III. Am Skelettmuskel (Satorius von Rana temp.)

IV. Am Krötenherzen (Bufo viridis).

I. Versuche am Zentralnervensystem.

Hierzu scheinen, wie schon Overton feststellte, besonders die Larven von Kaltblütern geeignet zu sein, und zwar besonders deshalb, weil hier die Möglichkeit gegeben ist, die Einwirkung ganz bestimmter Giftkonzentrationen zu studieren. Ebenso sind gleichzeitige Beobachtungen der Giftwirkung auf den Kreislaufapparat wegen der Durchsichtigkeit ihrer Schwänze und der Sichtbarkeit des Herzens in hohem Maße möglich.

1) Versuche an Amphibienlarven. (Kröten und Tritonlarven).

Ich benutzte Larven von Bufo vulgaris. Sie waren in gleicher Größe und Altersstufe (noch keine Extremitäten entwickelt) in einem Teiche in ausreichender Menge zu haben. In kleine Kristallisierschälchen — wegen der erforderlichen hohen Konzentrationen und der damit verknüpften hohen Kosten wurden nur 5 ccm Lösungsflüssigkeit der zu untersuchenden Pharmaka verwandt — setzte ich bei Zimmertemperatur, die sich immer zwischen 19 und 20 °C. bewegte, je 2 gleichgroße Larven in entsprechende Pharmakalösungen und zur Kontrolle in Leitungswasser, mit dem auch sämtliche Lösungen der benutzten Alkaloid-

salze hergestellt wurden, ein. Die Wirkung ermittelte ich durch die Beobachtung sichtbarer Vergiftungserscheinungen, wie Krämpfe, Verlust des Lagesinns, Kreislaufstörungen, Lähmungen und insbesondere an dem Verhalten der Kaulquappen taktilen Reizen gegenüber. Lähmung wurde dann angenommen, wenn auf diese Reize — Berührung mit einem Glasstab — keine Bewegung der Tiere mehr erfolgte. Im allgemeinen beschränkte sich die Beobachtungszeit auf 2 Std.; war bis dahin keine Lähmung eingetreten, so wurde die Konzentration gesteigert, um die narkotische Grenzkonzentration zu finden, die innerhalb 2 Std. zur Lähmung führt. Sobald Lähmung eingetreten war, wurden die Tiere wieder in die gleiche Menge Leitungswasser (10 ccm) gebracht und die Erholungszeit bestimmt. Diese wurde dann angenommen, sobald die Tiere die ersten spontanen Bewegungen zeigten. Zur Beobachtung des Kreislaufs wurden die Tiere von Zeit zu Zeit auf einen Objektträger gebracht und unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung Veränderungen der Blutbewegung in der Schwanzflosse festgestellt.

Einige Hauptversuche an Kaulquappen werden angeführt:

1) mit Dilaulid:

Zur Feststellung der Grenzkonzentration wurden die Lösungen 1:500, 1:100, 1:75, 1:50, 1:40, 1:33$^1/_3$ geprüft.

Versuch mit Lösung 1:500.

Nach 2 Std. 40′ Gleichgewichtsverlust, nach 3 Std. 10′ Lähmung. Der Kreislauf ist verlangsamt; sonst keine auffallende Veränderung. Erholung nach 1 Std. 15′.

Versuch mit Lösung 1:100.

Gleichgewichtsstörung innerhalb 2 Std. 25′; Lähmung nach 2 Std. 45′. Verlangsamung des Kreislaufs. Im Wasser erste Bewegung auf mechanischen Reiz nach 1 Std. 25′.

Versuch mit Lösung 1:75.

Nach 2 Std. 10′ Einwirkungszeit verlieren die Tiere das Gleichgewicht. Nach weiteren 20′ Lähmung. Kreislauf träge. Erholung nach 1 Std. 30′.

Versuch mit Lösung 1:50.

18. Juni:

15^{10} Zwei gleichgroße Larven werden in die Lösung gebracht.

15^{15} Kreislauf o. B.

16^{40} Störung des Gleichgewichts, die Larven schwimmen ab und zu auf der Seite oder auf dem Rücken. Bei Berühren mit dem Glasstab nehmen sie ihre normale Lage wieder ein und führen sehr lebhafte Bewegungen aus.

16^{45} Keinerlei Kreislaufstörung.

16^{52} Der Verlust des Gleichgewichts wird deutlicher, die Larven verbleiben dauernd in Rückenlage. Die Bewegungen sind träge.

16^{55} Berühren mit Glasstab löst Krämpfe aus.

16^{57} Der Kreislauf ist merklich langsamer.

17^{02} Während die eine Larve auf Berühren mit dem Glasstab kaum noch Bewegungen ausführt, reagiert die andere mit krampfartigen Zuckungen.

17^{05} Eine Larve ist gelähmt; auch verstärkter mechanischer Reiz vermag keinerlei Bewegungen mehr auszulösen. Der Kreislauf ist deutlich verlangsamt. Das Versuchstier wird in frisches Wasser gebracht.

17^{17} Lähmung der zweiten Larve. Auch sie wird in frisches Wasser eingesetzt.

17^{53} Auf mechanischen Reiz noch keinerlei Reaktion. Kreislauf träge.

18^{15} Dasselbe.

18^{35} Dasselbe.

18^{41} Erste spontane Bewegung einer Larve.

19^{01} Beide Larven zeigen vereinzelte spontane Bewegungen. Der Keislauf ist noch verlangsamt.

19. Juni:

9^{15} Die Kaulquappen haben sich vollständig erholt und zeigen ihre ursprüngliche Beweglichkeit. Der Kreislauf ist o. B.

Versuch mit Lösung 1 : 40.

Die Versuchstiere führen nach einer Stunde kaum noch spontane Bewegungen aus. Auf mechanischen Reiz reagieren sie äußerst träge. Nach weiteren 20′ treten Krämpfe auf. Eine Larve ist nach weiteren 10′, die andere nach 20′ gelähmt. Der Kreislauf ist verlangsamt. In Wasser gebracht, erholt sich ein Tier nach 2 Std. 10′, das andere nach 2 Std. 20′.

Versuch mit Lösung 1 : 33$^{1}/_{3}$.

Nach 50′ Gleichgewichtsverlust der Tiere; nach weiteren 5′ reagieren die Tiere auf Berührung mit Krämpfen. Eine Larve ist nach weiteren 7′ vollständig reaktionslos, die andere nach 13′. Der Kreislauf ist träge. In frisches Wasser gebracht, zeigt die erste Larve nach 2 Std. 15′, die zweite nach 2 Std. 30′ die ersten Bewegungen. Das Gleichgewicht ist bei beiden erst nach weiteren 30′ wieder hergestellt.

---

2. mit Heroin:

Von Heroin wurden die Lösungen 1 : 2000, 1 : 1750, 1 : 1500, 1 : 1000, 1 : 750 untersucht.

Versuch mit Lösung 1 : 2000.

Innerhalb 4 Std. Beobachtungszeit keinerlei Wirkung.

Versuch mit Lösung 1 : 1750.

Gleichgewichtsstörung nach 2 Std. 10′. Lähmung nach 2 Std. 40′. Keine merkliche Kreislaufänderung. In Leitungswasser gebracht, erste Bewegung nach 1 Std.

Versuch mit Lösung 1 : 1500.

Nach 2 Std. Verlust des Gleichgewichts; nach weiteren 25′ Lähmung. Kreislauf verlangsamt. Erste Bewegung in Wasser nach 1 Std. 5′.

Versuch mit Lösung 1 : 1000.

20. Juni:

17^{52} Nach 72′ Einwirkungszeit Gleichgewichtsverlust; Schwimmen auf dem Rücken und auf der Seite.

18^{00} Kreislauf o. B.
18^{15} Larven verbleiben bei Berührung mit dem Glasstab in Rückenlage. Bewegungen sind träge.
18^{20} Kreislauf ist deutlich langsamer.
18^{32} Krampfartige Bewegungen auf mechanischen Reiz.
18^{40} Dasselbe.
18^{45} Eine Larve ist gelähmt. Kreislauf verlangsamt.
18^{50} Lähmung der zweiten Larve. Kreislauf träge.
19^{20} 30′ nach Einbringung in frisches Wasser sind die Larven noch vollkommen reaktionslos.
19^{36} Dasselbe.
19^{52} Dasselbe.
20^{00} Erste vereinzelte Bewegungen. Kreislauf noch langsam.
21. Juni:
9^{05} Vollkommene Erholung. Die Kaulquappen tummeln im Wasser wie zu Anfang des Versuchs. Kreislauf o. B.

Versuch mit Lösung 1:750.

Gleichgewichtsstörung nach 35′. Nach weiteren 10′ Krämpfe. Beim ersten Tier nach 1 Std. Lähmung, beim zweiten nach 1 Std. 10′; Verlangsamung des Kreislaufs. Die Kaulquappen erholen sich in frischem Wasser nach 1 Std. 35′.

---

3. mit Morphin:

Von diesem wurden die Lösungen 1:50, 1:$33^1/_3$, 1:25, 1:$22^2/_9$, 1:20, untersucht.

Versuch mit Lösung 1:50.

Innerhalb 24 Std. keine Einwirkung.

Versuch mit Lösung 1:$33^1/_3$.

Während 4 Std. Beobachtungszeit keinerlei merkliche Störungen.

Versuch mit Lösung 1:25:

22. Juni:
9^{10} Einsetzen zweier gleichgroßer Kaulquappen in die Lösung.

9^{30} Lebhaftes Tummeln der Tiere in der Lösung. Kreislauf o. B.
10^{40} Gleichgewichtsstörung des einen Tieres. Rücken- und Seitenschwimmen.
10^{46} Gleichgewichtsverlust des andern Tieres. Kreislauf bei beiden verlangsamt.
10^{50} Bewegungen sind erschwert. Andauerndes Schwimmen auf dem Rücken.
10^{58} Krampfhafte Zuckungen bei Berührung.
10^{59} Kreislauf sehr träge.
11^{05} Die Pulsschläge sind äußerst selten.
11^{15} Lähmung. Stillstand des Kreislaufs.
11^{45} Auf mechanische Reize keine Reaktion. Kreislauf steht still.
11^{50} Dasselbe.
12^{05} Dasselbe.
17^{15} Nach 6stündigem Aufenthalt in frischem Wasser haben sich die Larven nicht erholt.

Versuch mit Lösung 1 : $22^2/_9$:

Nach einer Einwirkungszeit von 1 Std. 30′ werden die Tiere in ihren spontanen Bewegungen äußerst träge. Das Gleichgewicht ist gestört, der Kreislauf verlangsamt. Nach weiteren 10′ reagieren die Larven auf Berühren mit dem Glasstab mit Krämpfen. Die Pulse sind selten. Die eine Larve ist nach weiteren 8′ reaktionslos, die andere nach 12′. Bei beiden steht der Kreislauf still. Es tritt keine Erholung der Tiere ein.

Versuch mit Lösung 1 : 20:

Verlust des Gleichgewichts nach 1 Std. 20′. Auffallende Verlangsamung des Kreislaufs. Nach weiteren 10′ zeigen die Tiere auf mechanischen Reiz keine Bewegung mehr. Stillstand des Kreislaufs. 5′ vorher Krämpfe. Die Tiere erholen sich in frischem Wasser nicht.

Die Durchschnittswerte der Lähmungs- und Erholungszeiten der angeführten Hauptversuche sind zur besseren Uebersicht in folgender Tabelle zusammengestellt:

Pharmakon-Konzentration		Zeit bis zum Eintritt der Lähmung.	Zeit bis zum Eintritt der Erholung.
Dilaudid	1: 500	3 Std. 10′	1 Std. 15′
	1: 100	2 „ 45′	1 „ 25′
	1: 75	2 „ 30′	1 „ 30′
	1: 50	2 „	1 „ 50′
	1: 40	1 „ 35′	2 „ 10′
	1: $33^1/_3$	1 „ 5′	2 „ 25′
Heroin	1: 2000	Innerhalb 4 Std. keine Wirkung	
	1: 1750	2 Std. 40′	1 Std.
	1: 1500	2 „ 25′	1 „ 5′
	1: 1000	2 „	1 „ 30′
Morphin	1: 50	Innerhalb 24 Std. keine Wirkung	
	1: $33^1/_3$	Innerhalb 4 Std. keine Wirkung	
	1: 25	2 Std.	Lähmung irreversibel
	1: $22^2/_9$	1 „ 50′	
	1: 20	1 „ 35′	

Aus der Tabelle geht hervor, daß die untersuchten Morphine sehr verschieden stark narkotische Wirkung auf die Kaulquappen haben. So wirkt Heroin bereits in einer Konzentration von 1:1000 innerhalb von 2 Stunden narkotisierend, während Dilaudid in der gleichen Zeit erst bei einer Konzentration von 1:50 zur Lähmung führt. Mit Morphin waren selbst bei 2—3%igen Lösungen keine Lähmungen zu erzielen. Erst bei einer 4%igen Lösung war eine irreversible Lähmung zu erhalten, sodaß man kaum von einer narkotischen Wirkung sprechen kann, da man unter Narkose eine reversible pharmakologische Reaktion anzunehmen hat. Da vermutet wurde, daß etwa die Spaltung des Morphinsalzes unzureichend sein würde, gab ich zu den Lösungen Na H CO_3 in geringen Konzentrationen zu; denn bekanntlich haben nicht die Alkaloidsalze als solche die Wirkung auf den Protoplasten, sondern die freie

Base, da sie allein in ihn einzudringen vermag. Das Alkaloid kann nun frei werden erstens durch hydrolytische Spaltung, zweitens durch Bindung der Säure durch eine stärkere Base, wie sie normalerweise dem Blut und der Gewebsflüssigkeit als Alkalireserve in Form von $NaHCO_3$ gegeben ist. Dieser Weg mußte aber wieder verlassen werden, da selbst bei geringstem Zusatz von $NaHCO_3$ das gesamte Morphin kristallisiert ausfiel. Eine andere Möglichkeit, zu einem günstigeren Resultat zu gelangen, schien mir darin gegeben, daß ich Tiere wählte, die voraussichtlich eine größere Giftempfindlichkeit aufweisen würden. Aus diesem Grunde versuchte ich es zunächst mit Tritonlarven, da zu erwarten war, daß diese Larven durch die große Oberfläche ihrer äußeren Kiemen das Gift schneller und in größerem Maße resorbieren würden als die Krötenlarven. Die Versuche ergaben aber, daß die Tritonlarve gegenüber Morphin keine höhere Empfindlichkeit zeigte als Krötenlarven. Höhere Konzentrationen führten ebenfalls zu irreversiblen Lähmungen, niedere Konzentrationen hatten keinen Einfluß auf die Larven, sodaß sich Vergleichsversuche mit Heroin und Dilaudid von vornherein erübrigten. Zu bemerken bliebe noch übrig, daß allen drei Morphinen etwa im Grade ihrer narkotischen Wirkung Krampfwirkung zukommt.

2) Versuche an Fischen.

Die Versuche an Fischen schienen aussichtsreicher, da diese gegen viele Gifte, insbesondere Krampfgifte, hoch empfindlich sind. Ich wählte frisch gefangene, etwa 1 cm lange Döbel und setzte sie in die Versuchsgefäße ein, die mit Rücksicht auf das große O_2-Bedürfnis der Fische mit der 4fach größeren Menge — also 20 ccm — Flüssigkeit beschickt wurden. Lähmung wurde angenommen, wenn die Fische keine spontanen Bewegungen mehr ausführten.

Es folgen einige Hauptversuche:

1) mit Dilaudid:

Es wurden die Konzentrationen 1 : 1500, 1 : 1200, 1 : 1000 geprüft.

Versuch mit Lösung 1 : 1500

Gleichgewichtsstörung nach 2 Std. 15′. Lähmung nach weiteren 20′. 12′ vorher Krämpfe auf mechanischen Reiz. Kreislauf steht still. Erholung tritt nicht ein.

Versuch mit Lösung 1 : 1200

14. Juli:

10^{15} Zwei Fischchen von 1 cm Länge werden in 20 ccm Lösung eingesetzt.

11^{43} Gleichgewichtsverlust. Bei Berühren nehmen sie aber ihre normale Lage wieder ein.

11^{50} Schwimmen in Rückenlage.

11^{57} Berühren mit dem Glasstab löst krampfhafte, schießende Bewegungen aus.

12^{05} Schwerfälliges Schwimmen auf dem Rücken. Kiemen werden noch lebhaft bewegt.

12^{10} Kiemenbewegungen nur noch vereinzelt.

12^{17} Lähmung. Stillstand des Kreislaufs. Die Versuchstiere reagieren nicht mehr auf äußeren Reiz. Zur Erholung werden sie in frisches Wasser gesetzt.

12^{30} Keine Reaktion auf äußeren Reiz.

13^{00} Dasselbe.

16^{15} Die Beobachtung während mehrerer Stunden zeigt, daß die Tiere sich nicht erholen.

Versuch mit Lösung 1 : 1000

Nach 1 Std. 15′ Gleichgewichtsstörung. Das eine Tier schwimmt auf dem Rücken, das andere auf der Seite. Auf mechanischen Reiz hin gehen die Tiere ab und zu wieder in ihre normale Lage über. Nach weiteren 5′ schwimmen beide in Rückenlage und verharren in dieser bei Berührung. 3′ später Krämpfe auf Berühren mit dem Glasstab. Das eine Tier ist nach weiteren 5′ gelähmt, das andere nach 9′. Nach Einbringen in Wasser tritt keine Erholung ein.

2) mit Heroin:

Hier brachte ich die Tiere in Lösungen von 1 : 30000, 1 : 25000, 1 : 20000 und 1 : 15000.

Versuch mit Lösung 1 : 30000

Die Tiere verlieren nach einer Einwirkungszeit von 2 Std. 7′ das Gleichgewicht. Auf mechanischen Reiz heftige Krämpfe mit schießenden Bewegungen. Nach weiteren 25′ Lähmung und Stillstand des Kreislaufs. In frisches Wasser gebracht, erholen sich die Versuchstiere nicht.

Versuch mit Lösung 1:25000:

16. Juli:

10^{25} Zwei Versuchstiere werden in 20 ccm Lösung gebracht.

11^{45} Schießende Bewegungen.

11^{57} Gleichgewichtsverlust. Die Fischchen schwimmen auf der Seite.

12^{02} Bei Berührung mit dem Glasstab krampfhaft, schließende Bewegungen.

12^{11} Schwimmen in Rückenlage. Die Schwimmbewegungen sind träge, die Bewegungen der Kiemen lebhaft.

12^{16} Schwerfällige Reaktion auf mechanischen Reiz.

12^{20} Die Versuchstiere liegen auf dem Rücken, führen kaum noch spontane Bewegungen aus.

12^{25} Kiemenbewegung verlangsamt.

12^{31} Lähmung. Keine Reaktion auf äußeren Reiz. Stillstand des Kreislaufs. Die Fische werden zur Erholung in frisches Wasser gebracht.

13^{05} Reaktionsloses Verhalten gegen mechanische Reize. Auch nach mehreren Stunden haben sich die Tiere nicht erholt.

Versuch mit Lösung 1:20000

Gleichgewichtsverlust nach 55′. Nach weiteren 6′ krampfartige, blitzschnelle Bewegungen auf mechanischen Reiz. Lähmung des einen Tieres nach weiteren 10′, des anderen nach 18′. Ein Erwachen der Tiere in frischem Wasser findet nicht statt.

Versuch mit Lösung 1:15000

Gleichgewichtsstörung nach 30′. Das erste Tier wurde 10′, das zweite 20′ später gelähmt. 5′ vor der Lähmung wurden auf mechanischen Reiz hin Krämpfe beobachtet. Die Fische erwachten in frischem Wasser nicht.

3) mit Morphin:

Von Morphin untersuchte ich die Konzentrationen 1:1000, 1:600, 1:500, 1:400 und 1:100.

Versuch mit Lösung 1:1000

Innerhalb 5 Std. ist keine Wirkung zu beobachten.

Versuch mit Lösung 1:600.

Gleichgewichtsverlust nach 2 Std. 47′. Auf Berühren mit dem Glasstab reagieren die Versuchstiere mit krampfhaften Bewegungen. Nach weiteren 15′ Lähmung und Kreislaufstillstand. Erholung in frischem Wasser tritt nicht ein.

Versuch mit Lösung 1:500

19. Juli:

11^{45} Nach 1 Std. 35′ schießen die Tiere in der Flüssigkeit umher.

11^{57} Gleichgewichtsstörung. Seiten- und Rückenschwimmen.

11^{59} Krampfhafte, schießende Bewegungen auf Berühren mit dem Glasstab.

12^{04} Verbleiben in Rückenlage bei mechanischer Reizung.

12^{07} Träges Schwimmen auf dem Rücken. Kiemenbewegung noch lebhaft.

12^{10} Kiemen werden langsamer bewegt.

12^{12} Lähmung. Auf Berühren mit dem Glasstab keine Reaktion. Der Kreislauf steht still. Die Fische werden in frisches Wasser gebracht.

12^{45} Das Verhalten der Tiere ist vollkommen reaktionslos gegen jeglichen Reiz. Erholung tritt auch nach längerer Zeit nicht ein.

Versuch mit Lösung 1:400

Nach 50′ werden die Tiere in ihren Bewegungen träge. 10′ später Krämpfe und Gleichgewichtsverlust. Lähmung bei dem einen Tier nach weiteren 22′, bei dem anderen nach 28′. Erholung war bei den Tieren nicht zu beobachten.

Versuch mit Lösung 1:100

Störung des Gleichgewichts bei dem einen Tier nach 10′, bei dem anderen nach 15′. Bei Berühren mit dem

Glasstab schießen die Tiere in der Flüssigkeit umher. Ein Fischchen wird nach 23′, das andere nach 28′ gelähmt. Auch hier waren die Lähmungen irreversibel.

Zur besseren Uebersicht über die Betäubungszeiten der verschiedenen Konzentrationen bringe ich die Durchschnittswerte in folgender Tabelle:

Pharmakon	Konzentration	Zeit bis zum Eintritt der Lähmung	Bemerkungen
Dilaudid	1 : 1500	2 Std. 35′	Lähmung irreversibel
	1 : 1200	2 „	„ „
	1 : 1000	1 „ 30′	„ „
Heroin	1 : 30000	2 Std. 32′	„ „
	1 : 25000	2 „	„ „
	1 : 20000	1 „ 15′	„ „
	1 : 15000	45′	„ „
Morphin	1 : 1000	Innerhalb 5 Std. keine Wirkung	„ „
	1 : 600	3 Std. 2′	„ „
	1 : 500	2 „	„ „
	1 : 400	1 „ 25′	„ „
	1 : 100	25′	„ „

Die Tabelle zeigt, daß ich bei diesen Versuchen übereinstimmend folgende innerhalb 2 Std. zur Lähmung führende Konzentrationen fand:

Morphin	1 : 500
Dilaudid	1 : 1200
Heroin	1 : 25000

Erholung trat in keinem Falle ein. Der Lähmung gingen stets heftige Krämpfe voraus mit Emporschnellen aus den Versuchsgefäßen. Zusammenfassend läßt sich über die Versuche an Amphibienlarven und Fischen folgendes sagen:

Bei Krötenlarven bewirken Heroin in Lösung von 1 : 1000 und Dilaudid in Lösung von 1 : 50 innerhalb 2 Std. nach vorausgehenden Krämpfen eine reversible Lähmung;

Morphin dagegen erzeugt erst in 4%iger Lösung innerhalb 2 Std. eine irreversible Lähmung. Bei Tritonlarven zeigte sich Morphin in derselben Weise wirksam wie bei Krötenlarven. An Fischen bewirken alle 3 Pharmaka irreversible Lähmungen nach vorausgehenden heftigen Krämpfen und zwar Morphin in Lösung von 1 : 500, Dilaudid 1 : 1200 und Heroin 1 : 25000. Das Wirkungsverhältnis von Morphin zu Dilaudid zu Heroin beträgt somit bei den Amphibienlarven 1 : 2 : 40 und bei den Fischen 1 : 2,4 : 50. Diese Vergleichsversuche sind also insofern von Bedeutung, als sie zeigen, daß die Fische gegen die Morphine viel empfindlicher sind, das Wirkungsverhältnis der Morphine zueinander aber bei Fischen nahezu gleich dem bei Kaulquappen ist. Die untersuchten drei Morphine schädigen den Kreislauf der Kaulquappen. Während sich dies bei Dilaudid und Heroin bis zum Eintritt der Narkose nur in einer Verlangsamung der Herztätigkeit äußerte, trat bei Morphin mit der Lähmung irreversibler Herzstillstand ein.

II. Versuche am Nervenstamm.

Mit Rücksicht darauf, daß Morphin am Nervenstamm selbst in hohen Konzentrationen keine narkotische Wirkung ausübt, lag es nahe zu prüfen, ob man nicht doch durch stärker wirkende Morphinderivate eine Nervenlähmung herbeiführen könne. Zu diesem Zwecke wurden die hier in Betracht kommenden 3 Morphine auf eine allfällige Wirkung auf den Nerven des Nervenmuskelpräparates vom Frosch geprüft.

Die Versuche mit Morphin, welche schon vielfach im Pharmakologischen Institut zu Marburg bei Zimmertemperatur mit größtmöglichen Konzentrationen gemacht worden sind und keine Wirkung auf den Ischiadicus gezeigt hatten, wurden von mir nochmals nachgeprüft; selbstverständlich wählte ich gleich die höchstmöglichen Konzentrationen von Morphinchlorid.

Versuchsanordnung.

Als klassisches Objekt wählte ich hierzu das aus Nerv. ischiadic. und Musc. gastrocn. bestehende knochenfreie Nervenmuskelpräparat von rana temporaria. Die Versuchsgefäße waren zylindrisch; sie wurden mit in der Mitte durchbohrten Korkstopfen versehen, um zu ermöglichen, daß der am Ende mit einer Glasperle beschwerte Nerv allein in die Versuchsflüssigkeit eintauchte, während der Muskel sich 1 cm oberhalb der Flüssigkeit in der feuchten Kammer befand. Da der Muskel in starkem Maße der narkotischen Wirkung des Morphins unterliegt, sollte auf diese Weise seine Benetzung peinlichst vermieden werden. Wegen der verschiedenen Erregbarkeit in den einzelnen Abschnitten wurde der Nerv stets an derselben Stelle mit tetanischen Schlägen der Sekundärspule eines Induktoriums gereizt. Da die Reizschwelle beim Nerv sehr viel tiefer liegt, als beim Muskel, der meßbare Rollenabstand aber bei den gebrauchten Induktorien in der Länge des Meßbrettes beschränkt ist, wurde der primäre Strom durch Widerstände soweit abgeschwächt, daß meßbare Rollenabstände für die Ermittlung der Reizschwelle beim Nerven verwandt werden konnten. Lähmung wurde angenommen, wenn Reizung des Nerven bei 10 cm Rollenabstand (= R.A.) nicht mehr zur Zuckung führte. Der Muskel wurde vor jedem Versuch eine Zeitlang ($^1/_2$ Std.) in Ringer belassen. Die angewandte Kaltblüter-Ringerlösung hatte folgende Zusammensetzung:

Na Cl 6,25; K Cl 0,25; Ca Cl_2 0,25; Aqua dest. 1000,0.

Die Zimmertemperatur schwankte während der Versuche zwischen 18 und 20° Cels.

Es folgen einige Versuche:

a) mit Morphin

Versuche mit Morphin wurden mit 3, 4 und 5%igen Lösungen vorgenommen.

5. Juli:

Versuch mit 3 % Lösung.

11^{02} Nerv in Ringer R. A. = 38
11^{30} Nerv in Lösung
11^{45} Reizung R. A. = 38
12^{02} „ R. A. = 38
12^{20} „ R. A. = 38
12^{31} „ R. A. = 38
12^{45} „ R. A. = 38
13^{00} „ R. A. = 38
13^{20} „ R. A. = 38
13^{35} „ R. A. = 38

Der Nerv wird in der Lösung belassen und nach mehreren Stunden wieder gereizt.

17^{05} Reizung R. A. = 38

Versuch mit 4 %iger Lösung.

11^{02} Nerv in Ringer R. A. = 36,5
11^{31} Nerv in Lösung
11^{47} Reizung R. A. = 36,5
12^{03} „ R. A. = 36,5
12^{21} „ R. A. = 36,5
12^{32} „ R. A. = 36,5
12^{47} „ R. A. = 36,5
13^{01} „ R. A. = 36,5
13^{28} „ R. A. = 36,5
13^{36} „ R. A. = 36,5

Das Präparat bleibt in der Lösung und wird später wieder geprüft.

17^{07} Reizung R. A. = 36,5

Versuch mit 5 %iger Lösung

11^{02} Nerv in Ringer R. A. = 37
11^{32} Nerv in Lösung
11^{48} Reizung R. A. = 37
12^{05} „ R. A. = 37
12^{22} „ R. A. = 37
12^{34} „ R. A. = 37
12^{48} „ R. A. = 37

13^{02} Reizung R. A. = 37
13^{24} „ R. A. = 37
13^{38} „ R. A. = 37

Nachdem das Präparat mehrere Stunden in der Lösung verblieben ist, wird es nochmals untersucht.

17^{10} Reizung R. A. = 37

---

b) mit Heroin:

Von diesem Stoff untersuchte ich die 1, 2 und 3%igen Lösungen.

6. Juli:

Versuch mit 1%iger Lösung.

10^{00} Nerv in Ringer R. A. = 36
10^{45} Nerv in Lösung
11^{00} Reizung R. A. = 36
11^{20} „ R. A. = 36
11^{30} „ R. A. = 36
11^{47} „ R. A. = 36
12^{02} „ R. A. = 36
12^{15} „ R. A. = 36
12^{31} „ R. A. = 36
12^{45} „ R. A. = 36
13^{07} „ R. A. = 36

Der Nerv wird in der Lösung belassen und nach mehreren Stunden wieder gereizt.

16^{15} Reizung R. A. = 36

Versuch mit 2%iger Lösung.

10^{00} Nerv in Ringer R. A. = 34,5
10^{46} Nerv in Lösung
11^{02} Reizung R. A. = 34,5
11^{21} „ R. A. = 34,5
11^{32} „ R. A. = 34,5
11^{48} „ R. A. = 34,5
12^{04} „ R. A. = 34,5
12^{16} „ R. A. = 34,5
12^{32} „ R. A. = 34,5
12^{46} „ R. A. = 34,5

13^{08} Reizung R. A. = 34,5

Das Präparat bleibt in der Lösung und wird später wieder geprüft.

16^{17} Reizung R. A. = 34,5

Versuch mit 3%iger Lösung

10^{00} Nerv in Ringer R. A. = 35
10^{47} Nerv in Lösung
11^{03} Reizung R. A. = 35
11^{23} „ R. A. = 35
11^{33} „ R. A. = 35
11^{50} „ R. A. = 35
12^{05} „ R. A. = 35
12^{18} „ R. A. = 35
12^{34} „ R. A. = 35
12^{49} „ R. A. = 35
13^{10} „ R. A. = 35

Nachdem das Präparat mehrere Stunden in der Lösung verblieben ist, wird es nochmals untersucht.

16^{50} Reizung R. A. = 35

c) mit Dilaudid:

Hier brachte ich die Nerven in 2, 3 und 4%igen Lösungen.

8. Juli:

Versuch mit 2%iger Lösung

9^{45} Nerv in Ringer R. A. = 40
10^{20} Nerv in Lösung
10^{35} Reizung R. A. = 40
10^{50} „ R. A. = 40
11^{10} „ R. A. = 40
11^{22} „ R. A. = 40
11^{37} „ R. A. = 40
11^{45} „ R. A. = 40
12^{00} „ R. A. = 40
12^{20} „ R. A. = 40
12^{30} „ R. A. = 40

Der Nerv wird in der Lösung belassen und nach mehreren Stunden wieder gereizt.

18^{30} Reizung R. A. = 40

Versuch mit 3%iger Lösung

9^{54} Nerv in Ringer R. A = 34,5
10^{21} Nerv in Lösung
10^{36} Reizung R. A. = 34,5
10^{52} „ R. A. = 34,5
11^{13} „ R. A. = 34,5
11^{25} „ R. A. = 34,5
11^{38} „ R. A. = 34,5
11^{48} „ R. A. = 34,5
12^{02} „ R. A. = 34,5
12^{22} „ R. A. = 34,5
12^{31} „ R. A. = 34,5

Das Präparat bleibt in der Lösung und wird später wieder geprüft.

18^{32} Reizung R. A. = 34,5

Versuch mit 4%iger Lösung

9^{45} Nerv in Ringer R. A. = 36
10^{22} Nerv in Lösung
10^{39} Reizung R. A. = 36
10^{55} „ R. A. = 36
11^{15} „ R. A. = 36
11^{26} „ R. A. = 36
11^{39} „ R. A. = 36
11^{50} „ R. A. = 36
12^{05} „ R. A. = 36
12^{23} „ R. A. = 36
12^{33} „ R. A. = 36

Nachdem das Präparat mehrere Stunden in der Lösung verblieben ist, wird es nochmals untersucht.

18^{35} Reizung R. A. = 36

Die Beobachtungszeit sollte sich, ebenso wie bei den vorigen Versuchen, auf 2 Std. beschränken, da auch hier diejenigen Konzentrationen der 3 Pharmaka zum Vergleiche

ermittelt werden sollten, die innerhalb dieser Zeit zur Lähmung führen. Die Versuche ergaben aber, daß mit Dilaudid und Heroin, ebenso wie mit Morphin, innerhalb 2 Std. keine Lähmung zu erzielen war. Auch eine längere Einwirkungszeit als 2 Std. vermochte die Nerven nicht zu lähmen.

III. Versuche an Skelettmuskulatur.

Zu diesen Versuchen verwandte ich Sartorien von Rana temporaria, untersuchte aber nicht, wie Marth, die Muskeln am Myographion bei periodischer elektrischer Reizung, sondern schlug den einfacheren Weg ein, die sorgfältig präparierten frischen Sartorien, die vor der Vergiftung erst eine Zeitlang — $^1/_2$ Std. — in Ringer verblieben, in kleinen Fläschchen je 5 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit auszusetzen und von Zeit zu Zeit — gewöhnlich 15—20 Min., von Beginn der Vergiftung gerechnet, mit dem faradischen Strom zu reizen. Ich benutzte ein Schlitteninduktorium nach Dubois-Raymond. Zu Beginn des Versuches wurde derjenige Rollenabstand festgestellt, bei dem eben noch eine deutliche Kontraktion des Muskels eintrat. Lähmung wurde dann angenommen, wenn bei R. A. 10 cm keine Zuckung mehr erfolgte; eine weitere Verringerung des Rollenabstandes wurde vermieden, weil über diesen Rollenabstand hinaus der Muskel durch den elektrischen Strom schwer geschädigt werden kann. Trat innerhalb 2 Std. keine Lähmung ein, so wurde die Konzentration erhöht, um ebenfalls die Grenzkonzentration aller drei Pharmaka zu erhalten. Die gelähmten Muskel wurden dann in 10 ccm Ringerlösung gebracht, bis wieder die ursprüngliche Reizschwelle erreicht war. Die Erholung wurde gleichfalls durch häufige Prüfungen — alle 15 bis 20 Minuten — beobachtet.

In den angestellten Versuchen mit Heroin, Dilaulid und Morphin wurden für diese drei Pharmaka die Schwellenkonzentrationen ermittelt, durch welche Sartorien innerhalb einer Zeit von 2 Std. gelähmt werden.

Es folgen einige Versuche:

a) mit Dilaulid

Von Dilaulid untersuchte ich die Lösungen 1:700, 1:600 und 1:500.

---

30. Juni: Temp. 19° C.

Versuch mit Lösung 1:700.

3^{05} Muskel in Ringer R. A. = 34
3^{30} Muskel in Lösung
3^{55} Reizung R. A. = 31
4^{30} „ R. A. = 26
4^{50} „ R. A. = 23
5^{19} „ R. A. = 19
5^{34} „ R. A. = 17
5^{49} „ R. A. = 13
6^{04} „ R. A. = 12
6^{16} „ R. A. = 11,5
6^{20} „ R. A. = 10 erregbar
6^{25} „ R. A. = 10 unerregbar = Lähmung
6^{25} Muskel in Ringer
6^{45} Reizung R. A. = 17
7^{02} „ R. A. = 26
7^{16} „ R. A. = 31
7^{21} „ R. A. = 34 erregbar

---

29. Juni: Temp. 18° C.

Versuch mit Lösung 1:600.

13^{03} Muskel in Ringer R. A. = 29
13^{29} Muskel in Lösung
13^{45} Reizung R. A. = 28
14^{06} „ R. A. = 24,5
14^{24} „ R. A. = 21
15^{15} „ R. A. = 10 erregbar
15^{20} „ R. A. = 10 erregbar
15^{30} „ R. A. = 10 unerregbar = Lähmung
15^{30} Muskel in Ringer
15^{45} Reizung R. A. = 15

16^{00}	Reizung	R. A. = 22
16^{17}	„	R. A. = 25
16^{30}	„	R. A. = 27
16^{47}	„	R. A. = 29 erregbar

---

27. Juni: Temp. 18° C.
Versuch mit Lösung 1:500

16^{05}	Muskel in Ringer	R. A. = 29,0
16^{38}	Muskel in Lösung	
16^{57}	Reizung	R. A. = 26,5
17^{15}	„	R. A. = 22,5
17^{35}	„	R. A. = 20,0
17^{50}	„	R. A. = 16,0
18^{02}	„	R. A. = 11,0
18^{10}	„	R. A. = 10,0 unerregbar = Lähmung
18^{10}	Muskel in Ringer	
18^{30}	Reizung	R. A. = 13
18^{45}	„	R. A. = 18
19^{01}	„	R. A. = 21
19^{15}	„	R. A. = 24
19^{23}	„	R. A. = 26
19^{46}	„	R. A. = 29 erregbar

b) mit Heroin:

Die Versuche mit Heroin wurden mit den Lösungen 1:3000, 1:2500 und 1:2000 vorgenommen.

---

30. Juni Temp. 19° C.
Versuch mit Lösung 1:3000

15^{00}	Muskel in Ringer	R. A. = 40
15^{30}	Muskel in Lösung	
15^{55}	Reizung	R. A. = 38
16^{10}	„	R. A. 34,5
16^{26}	„	R. A. = 27
16^{48}	„	R. A. = 20
17^{03}	„	R. A. = 17,5
17^{18}	„	R. A. = 15
17^{33}	„	R. A. = 12

17^{48} Reizung R. A. = 11
18^{03} „ R. A. = 10 unerregbar = Lähmung
Muskel in Ringer
18^{20} Reizung R. A. = 18
18^{35} „ R. A. = 25
18^{52} „ R. A. = 36,5
19^{08} „ R. A. = 40,0

---

29. Juni Temp. 18° C.
Versuch mit Lösung 1:2500
15^{00} Muskel in Ringer R. A. = 39
15^{35} Muskel in Lösung R. A. = 36
15^{52} Reizung R. A. = 32,5
16^{12} „ R. A. = 27
16^{25} „ R. A. = 21
16^{45} „ R. A. = 17
17^{02} „ R. A. = 14
17^{20} „ R. A. = 12
17^{35} „ R. A. = 10 unerregbar = Lähmung
Muskel in Ringer
17^{50} Reizung R. A. = 16,5
18^{05} „ R. A. = 25,0
18^{21} „ R. A. = 31,5
18^{37} „ R. A. = 35,5
18^{52} „ R. A. = 39

---

27. Juni Temp. 18° C:
Versuch mit Lösung 1:2000
16^{05} Muskel in Ringer R. A. = 39,5
16^{40} Muskel in Lösung
16^{56} Reizung R. A. = 35
17^{16} „ R. A. = 29,5
17^{32} „ R. A. = 21,5
17^{47} „ R. A. = 16,5
18^{03} „ R. A. = 12,0
18^{19} „ R. A. = 10 unerregbar = Lähmung

Muskel in Ringer

18^{32}	Reizung	R. A. = 13,5
18^{47}	„	R. A. = 19
19^{02}	„	R. A. = 25
19^{17}	„	R. A. = 29
19^{25}	„	R. A. = 36,5
19^{28}	„	R. A. = 39,5

c) mit Morphin:

Von Morphin wurden die Lösungen 1 : 400, 1 : 300 und 1 : 200 geprüft.

---

27. Juni Temp. 18° C.

Versuch mit Lösung 1 : 400

16^{08}	Muskel in Ringer	R. A. = 34
16^{45}	Muskel in Lösung	
17^{00}	Reizung	R. A. = 32
17^{20}	„	R. A. = 30
17^{35}	„	R. A. = 28
17^{52}	„	R. A. = 26,5
18^{10}	„	R. A. = 23,5
18^{25}	„	R. A. = 17
18^{40}	„	R. A. = 16
18^{55}	„	R. A. = 13
19^{12}	„	R. A. = 10 erregbar
19^{25}	„	R. A. = 10 unerregbar=Lähmung

Muskel in Ringer

19^{42}	Reizung	R. A. = 17
19^{55}	„	R. A. = 24
20^{10}	„	R. A. = 29,5
20^{27}	„	R. A. = 34

---

29. Juni Temp. 18° C.

Versuch mit Lösung 1 : 300

13^{00}	Muskel in Ringer	R. A = 32,5
13^{26}	Muskel in Lösung	
13^{44}	Reizung	R. A. = 30,5

14^{05} „ R. A. = 28
14^{21} „ R. A. = 24
14^{37} Reizung R. A. = 22
14^{55} „ R. A. = 21,5
15^{00} „ R. A. = 16
15^{15} „ R. A. = 12
15^{30} „ R. A. = 10 unerregbar=Lähmung
Muskel in Ringer
15^{45} Reizung R. A. = 12
16^{00} „ R. A. = 17
16^{15} „ R, A. = 23,5
16^{32} „ R. A. = 30,5
16^{48} „ R. A. = 32,5

---

27. Juni: Temp. 18^{0} C.
Versuch mit Lösung 1:200
16^{08} Muskel in Ringer R. A. = 30,5
16^{40} Muskel in Lösung
16^{58} Reizung R. A. = 27,5
17^{15} „ R. A. = 19,5
17^{30} „ R. A. = 16
17^{45} „ R. A. = 11,5
18^{01} „ R. A. = 10,5 erregbar
18^{10} „ R. A. = 10 unerregbar=Lähmung
Muskel in Ringer
18^{30} Reizung R. A. = 12
18^{45} „ R. A. = 15
19^{03} „ R. A. = 17
19^{22} „ R. A. = 24
19^{41} „ R. A. = 28
20^{00} „ R. A. = 30,5

Die Durchschnittsergebnisse der Versuche am Skelettmuskel finden ihre Zusammenstellung in folgender Tabelle:

(Tabelle S. 28)

Pharmakon	Konzentration	Zeit bis zum Eintritt der Lähmung.	Zeit bis zum Eintritt der Erholung.
Dilaudid	1 : 700	2 Std. 55′	56′
	1 : 600	2 „	1 Std. 5′
	1 : 500	1 „ 32′	1 „ 40′
Heroin	1 : 3000	2 „ 35′	1 „ 5′
	1 : 2500	2 „	1 „ 17′
	1 : 2000	1 „ 40′	1 „ 30′
Morphin	1 : 400	2 „ 40′	1 „ 3′
	1 : 300	2 „	1 „ 18′
	1 : 200	1 „ 30′	1 „ 50′

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß alle 3 Morphine reversibel lähmen. Außerdem zeigen die Versuche, daß das Wirkungsverhältnis, gegenüber den Versuchen mit Kaulquappen, ein anderes ist. Zwischen Morphin und Dilaulid besteht allerdings ein Verhältnis in der Schwellenkonzentration von 1:2. Ihr Wirkungsverhältnis zu Heroin, ausgedrückt in der Schwellenkonzentration, ist jedoch ein anderes. Das Heroin scheint auf den Muskel nur etwa achtmal so stark zu wirken wie Morphin und viermal so stark wie Dilaulid. Auch hier sehen wir, daß, je langsamer die Vergiftung eintritt, umso schneller die Erholung erfolgt.

IV. Versuche am Krötenherzen.

Da Skelettmuskel und Herzmuskel sich in mancher Hinsicht nicht nur physiologisch, sondern auch pharmakologisch anders verhalten, schien es angebracht, die 3 Pharmaka auch am Herzmuskel zu prüfen. Ich wählte zu diesen Versuchen Herzen von Bufo viridis. Die Kröten, durchschnittlich 50—60 gr schwer, wurden auf die übliche Art getötet, sofort darauf das Herz freigelegt, der Herzbeutel abgetragen und es an der Straub'schen Kanüle mit O_2-Zuführungsrohr aufgehängt. Das so präparierte Herz brachte ich in einer feuchten Kammer an, ließ

den zuvor in einer Waschflasche nochmals gewaschenen O_2 in kleinen Bläschen einströmen und verband die Herzspitze durch eine kleine Stahlklammer (V. 2. A. - Stahl, Serre fine) mit einem gut entlasteten Schreibhebel, der die isotonischen Kontraktionen des Herzmuskels auf die langsam rotierende Trommel eines Baltzar'schen Kymographions unter 6facher Vergrößerung aufzeichnete. Beim Wechsel der Kanülenflüssigkeit wurde stets nach Aussaugen der ersten Lösung zweimal die neue Lösung wieder entfernt, um nach Möglichkeit Konzentrationsverschiebungen beim Uebergang von Ringer auf Giftlösung, bezw. ein Zurückbleiben der Giftlösung beim Uebergang auf Ringer zu verhindern.

Im ganzen verwandte ich 24 Herzen zu den Versuchen, wobei jedes einzelne mehrmals vergiftet wurde. Vor jeder neuen Vergiftung wurde vier bis fünfmal in ungefähr gleichen Abständen mit Ringer gespült. Ich begann mit schwachen Lösungen, um zunächst diejenige Giftkonzentration festzustellen, die eine sichtbare Abnahme der Amplitude bewirkte, und endete mit der Konzentration, die einen sofortigen Stillstand herbeiführte. Die Frequenz ist pro $^1/_2$ Minute berechnet und die Einwirkungszeit der Alkaloide habe ich im allgemeinen auf 5 Minuten festgesetzt.

Die folgende Darstellung soll über die Art der Versuche eine Uebersicht geben.

---

1. Versuche mit Morphin

a) mit Lösung 1 : 500

Mittelgroßes Krötenherz Frequenz 16, 21° C.

16^{05}	Frequenz	16	Ringer
16^{06}	„	16	Morphin 1 : 500
16^{07}	„	16	geringe Abnahme der Amplitude.
16^{10}	„	16	Spontaner Wiederanstieg der Amplitude.
16^{11}	„	16	das Herz erreicht seine ursprüngliche Kontraktionsgröße.

16^{15} Frequenz 16 Ringer Amplitude nimmt zu.
16^{16} „ 16 „
16^{17} „ 16 „ das Herz geht auf seine ursprüngliche Amplitude zurück.
16^{18} „ 16 „ Vollkommene Erholung des Herzens.

b) mit Lösung 1 : 400
Mittleres Krötenherz Frequenz 15, 21° C.
16^{20} Frequenz 15 Ringer
16^{23} „ 15 Morphin 1 : 400
16^{24} „ 15 Deutliche Abnahme der Kontraktionsgröße.
16^{26} „ 15 Die Amplitude ist auf die Hälfte gesunken.
16^{27} „ 15 Ringer Kontraktionsgröße beginnt wieder anzusteigen.
16^{28} „ 15 „ Erholung weiterhin gut.
16^{29} „ 15 „ Erholung vollkommen.

c) mit Lösung 1 : 300
Krötenherz Frequenz 18 20° C.
15^{15} Frequenz 18 Ringer
15^{16} „ 18 Morphin 1 : 300
15^{17} „ 16 Abnahme der Amplitude
15^{21} „ 14 Starkes Abnehmen der Kontraktionsgröße bis zur Hälfte.
15^{22} „ 13 Ringer Kontraktionsgröße nimmt wieder zu.
15^{23} „ 14 „ Erholung gut.
15^{24} „ 16 „ Erholung schreitet fort.
15^{25} „ 18 „ Das Herz hat sich vollkommen erholt.

d) mit Lösung 1 : 200
Mittleres Krötenherz Frequenz 17, 21° C.
15^{30} Frequenz 17 Ringer
15^{31} „ 17 Morphin 1 : 200. Schnelle Abnahme der Kontraktionsgröße

15^{32} Stillstand Ringer
15^{33} Frequenz 15 „ Das Herz schlägt wieder mit halber Amplitude.
15^{34} „ 16 „ Erholung gut.
15^{35} „ 17 „ Erholung ist vollständig.

Morphin in einer Lösung von 1 : 500 setzt die Amplitude etwas herab; die Frequenz bleibt die gleiche. Das Herz erholt sich von selbst nach einiger Zeit. Nach erfolgter Ringerspülung ist eine Vergrößerung der Kontraktionsgröße zu bemerken. Nach weiteren Ringerspülungen erholt sich das Herz vollständig.

Lösung 1:400 setzt ebenfalls die Kontraktionsgröße bis zur Hälfte herab. Das Herz schlägt mit der halben Amplitude weiter. Die Frequenz ändert sich nicht. Nach der ersten Ringerspülung steigt die Kontraktionsgröße wieder an. Nach den folgenden Ringerspülungen erholt sich das Herz vollständig.

Lösung 1:300 läßt die Kontraktionsgröße in 5 Minuten bis zur Hälfte sinken. Die Frequenz fällt bis auf 13. Nach der ersten Ringerspülung beginnt die Amplitude sofort wieder zuzunehmen. Die Erholung ist nach mehreren Ringerspülungen vollständig.

Bei einer Morphinlösung 1:200 tritt vollständige Lähmung ein. Die Amplitude nimmt verhältnismäßig schnell bis zum Stillstand ab. Nach der ersten Ringerspülung schlägt das Herz wieder mit halber Amplitude und wenig herabgesetzter Frequenz. Die Erholung erfolgt langsam, aber vollständig nach mehreren in gleichen Zeitabständen erfolgten Ringerspülungen.

---

2) Versuche mit Dilaulid:

a) mit Lösung 1 : 1000

Krötenherz Frequenz 19, 22° C.

14^{31} Frequenz 19 Ringer
14^{32} „ 19 Dilaudid 1 : 1000 Geringe Abnahme der Amplitude.

14^{38}	Frequenz	19	Spontaner Wiederanstieg der Kontraktionsgröße, Ringer.
14^{39}	„	19 Ringer	Amplitude nimmt zu.
14^{40}	„	19 „	Es tritt vollständige Erholung ein.

b) mit Lösung 1 : 800

Mittl. Krötenherz Frequenz 19, 21° C.

14^{41}	Frequenz	19 Ringer	
14^{42}	„	19 Dilaudid 1 : 800	Abnahme der Amplitude gering.
14^{46}	„	19 Ringer	Wiederansteigen der Kontraktionsgröße, Ringer.
14^{47}	„	19 Ringer	Weiteres Ansteigen der Kontraktionsgröße.
14^{48}	„	19 Ringer	Vollkommene Erholung des Herzens.

c) mit Lösung 1 : 600

Krötenherz Frequenz 18, 21° C.

17^{16}	Frequenz	18 Ringer	
17^{18}	Frequenz	18 Dilaudid 1 : 600	starke Abnahme der Amplitude.
17^{20}	„	16	Das Herz schlägt mit $^1/_3$ seiner Kontraktionsgröße.
17^{21}	„	15 Ringer	Kontraktionsgröße ist dieselbe geblieben.
17^{22}	„	17 „	Erholung gut.
17^{23}	„	18 „	Vollkommene Erholung.

d) mit Lösung 1 : 500

Krötenherz Frequenz 19 21° C.

17^{30}	Frequenz	19 Ringer	
17^{33}	„	19 Dilaudid 1 : 500	Amplitude nimmt sehr schnell ab.

17^{34} Lähmung
17^{36} Ringer Es erfolgt ein einzelner Schlag.
17^{37} Frequenz 17 „ Erholung gut.
17^{38} „ 19 „ Vollkommene Erholung.

Die Dilaudidlösung 1 : 1000 vermindert die Amplitude, um sie nach einer kurzen Einwirkung des Giftes spontan wieder ansteigen zu lassen. Die Frequenz ist die gleiche geblieben. Nach weiteren Ringerspülungen scheint sich die Amplitude zu vergrößern. Das Herz erholt sich gut.

Die Lösung 1 : 800 ruft zunächst ein Sinken der Kontraktionsgröße hervor, ohne Aenderung der Frequenz. Dann erfolgt ein schwaches Wiederansteigen. Das Herz erholt sich schließlich nach Ringer vollständig.

Die Lösung 1 : 600 setzt die Amplitude bis auf $^1/_3$ herab mit geringer Verminderung der Frequenz. Nach der ersten Ringerspülung erholt sich das Herz sofort.

Dilaudid 1 : 500 wirkt nach 1 Minute lähmend. Nach der ersten Ringerspülung erfolgt ein einzelner Schlag. Die nächsten Ringerspülungen ergeben volle Erholung.

3) Versuche mit Heroin:

a) mit Lösung 1 : 3000

Mittl. Krötenherz Frequenz 17, 22° C.

10^{15} Frequenz 17 Ringer
10^{17} „ 17 Heroin 1 : 3000 Abnahme der Amplitude
10^{20} „ 17 Wiederzunahme der Kontraktionsgröße Ringer.
10^{21} „ 17 Ringer gute Erholung.
10^{22} „ 17 „ vollkommene Erholung.

b) mit Lösung 1 : 2000

Krötenherz, Frequenz 15, 21° C.

10^{25} Frequenz 15, Ringer
10^{26} Heroin 1 : 2000, Starke Abnahme der Amplitude Frequenz 13
10^{27} Lähmung, Ringer. Es folgen 3 einzelne Schläge.

10^{28} Ringer Frequenz 14, das Herz erholt sich gut.

10^{29} Frequenz 15 „ Das Herz erholt sich gänzlich.

Die Kontraktionsgröße wird von der Heroinlösung 1:3000 herabgesetzt. Die Frequenz ändert sich nicht. Nach einiger Zeit erfolgt die Erholung spontan.

Heroin 1:2000 vermindert die Frequenz zunächst von 15 auf 13. Nach 1 Minute steht das Herz still. Auf die erste Ringerspülung folgen 3 einzelne Schläge. Das Herz erholt sich nach weiteren Ringerspülungen vollständig.

Die Untersuchungen an Krötenherzen ergeben, daß alle drei Morphine lähmende Wirkung auf das Herz haben und zwar

Morphin in einer Lösung von 1: 200
Dilaudid „ „ „ „ 1: 500
Heroin „ „ „ „ 1:2000

Nimmt man aber die ersten merklichen Veränderungen in der Amplitude des Herzens als Ausdruck einer eben merklichen Giftwirkung, so ergeben sich die folgenden Schwellenwerte:

Morphin 1: 500
Dilaudid 1:1000
Heroin 1:3000

Die Versuche am Herzmuskel zeigen, daß das Wirkungsverhältnis der zur Lähmung führenden Konzentrationen 1 : 2,5 : 10, das Verhältnis der noch eben an der Veränderung der Amplitude merklichen Giftkonzentrationen 1 : 2 : 6 ist. Vergleichen wir diese Resultate mit denen der Muskelversuche, so ergibt sich ein gewisser Parallelismus, denn dort war das Wirkungsverhältnis 1 : 2 : 8.

Nach den vorstehenden Versuchen besteht bezüglich der Intensität der Wirkung der drei Morphine auf Muskel und Herz ein gewisser Parallelismus. Auf das Zentralnervensystem der Kaulquappen wirken Dilaudid und Heroin in einem anderen Verhältnis. Heroin war hier in seiner Wirkung 20 mal so stark wie Dilaudid. Morphin fällt in-

sofern aus der Reihe, als es in schwächeren Konzentrationen überhaupt keine narkotische Wirkung auf die Kaulquappen ausübt und in stärkeren Lösungen irreversibel lähmt.

Inwieweit lassen nun meine Versuchsergebnisse Schlüsse zu auf die analgetische Wirkung der drei Morphine auf den Menschen? Schon v. Mering wollte diese Frage durch eine Anzahl Versuche mit Morphinen an Tieren im Vergleich zu seinen therapeutischen Erfahrungen am Menschen lösen. Er kam zu dem Ergebnis, daß keins dieser Derivate dem Morphin in seiner analgetischen Wirkung gleichkommt, und fand, daß Heroin wohl stärker lähmend auf das Atemzentrum, aber nicht so schmerzlindernd wirkt wie das Morphin. Im übrigen weist die Literatur bisher nur unklare Angaben über die analgetische Wirkung des Heroins auf. Marth hält den Schluß nicht für ungerechtfertigt, daß das Heroin wegen seiner stärkeren Wirkung am Muskel, Herz und Atemzentrum auch schmerzlindernder wirke als Morphin. Meine gleichsinnigen Versuche am Zentralnervensystem könnten vielleicht die Richtigkeit dieser Annahme stützen.

Beim Dilaudid ist der Sachverhalt ein anderer. Die vielen therapeutischen Erfahrungen beweisen einstimmig, daß das Dilaudid analgetischer wirkt als das Morphin. Die Tatsache, daß es in meinen Versuchen sowohl am Muskel und Herz, als auch am Zentralnervensystem der Tiere stärker wirkt als das Morphin, schließt die Möglichkeit nicht vollkommen aus, auf diese Art zur Feststellung eines objektiven Maßstabes der analgetischen Wirkung des Dilaudids im Vergleich zu Morphin zu gelangen. Zum mindesten halte ich die Feststellung eines solchen Maßstabes der analgetischen Wirkung am Menschen bei Dilaudid im Vergleich zu Morphin für eher möglich als bei Heroin im Vergleich zu Morphin.

Wenn wir auch die Ergebnisse dieser Organversuche nicht vollkommen auf den Menschen übertragen können, so sind meine Versuche doch insofern von Wert, als sie neue Aufschlüsse über die pharmakologische Wirkung der unter-

suchten Morphine gegeben haben. Bei Beobachtungen der Wirkungen an Kaulquappen und Fischen sind Befunde erhoben worden wie Krämpfe, Schädigungen des Kreislaufs, reversible und irreversible Lähmungen des Zentralnervensystems, die für die Charakterisierung der untersuchten Morphine betreffs ihrer Nebenwirkungen nicht ganz ohne Bedeutung sein dürften. Erwähnt sei noch die Wirkungslosigkeit des Heroins und des Dilaulids auf den Nervenstamm, wie diese ja vom Morphin schon länger bekannt ist; ferner die lähmende Wirkung des Dilaulids auf den Skelettmuskel des Frosches und das Krötenherz, die für Morphin und Heroin schon früher nachgewiesen wurde.

Diese Versuche sind allerdings noch nicht als vollkommen abgeschlossen zu betrachten, sondern sie sind nur ein Hinweis, in welcher Richtung weitere Untersuchungen dieser Morphinderivate unternommen werden können.

Zusammenfassung:

1) Alle drei Alkaloide wirken lähmend auf das Zentralnervensystem von Kaulquappen und Fischen: Dilaudid reversibel auf die Kaulquappen, irreversibel auf die Fische; Morphin irreversibel auf Kaulquappen und Fische.

2) Allen drei Morphinen kommt etwa im Grade ihrer narkotischen Wirkung Krampfwirkung zu.

3) Die untersuchten drei Morphine schädigen den Kreislauf der Tiere; bei Dilaudid und Heroin tritt während der Narkose Verlangsamung der Herztätigkeit auf, bei Morphin irreversibler Herzstillstand.

4) Die Versuche am Nervenstamm zeigen, daß Dilaudid und Heroin, genau wie Morphin, selbst in größtmöglichen Konzentrationen keine narkotische Wirkung ausüben.

5) Dilaudid lähmt ebenso wie Morphin und Heroin den Skelettmuskel des Frosches und das Krötenherz: Dilaudid 2 mal stärker als Morphin, Heroin 8 mal stärker als Morphin.

Zum Schluß möchte ich es nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. med. et phil. et med. dent. h. c. Gürber für die Anregung zu den vorliegenden Versuchen meinen Dank zu sagen.

Literatur-Angabe.

Basch: Erfahrungen mit Dilaulid, einem neuen Morphinderivat (Fortschritte der Medizin No. 13. 44. Jahrgang).

Gottlieb-Hildebrandt: Vergleichende Messungen über die Gewöhnung des Atemzentrums an Morphin, Dicodid und Dilaulid, Münch. Med. Wochenschrift 1926 Nr. 15.

Hefftter: Handbuch der experimentellen Pharmakologie.

Heinrich: Dilaulid im Lichte der klinisch-therapeutischen Beobachtung. (Aerztl. Rundschau 1927 Nr. 7).

Hemmerling: Ueber ein neues Morphinderivat, Dilaulid.

Kikuchi-Takase: On the Relations between the Chemical constitution and Pharmacological Action of Phenantrene Alkaloids (The Tohoku Journal of experimentel Medicine Vol. X Nr. 6, June 19, 1928).

Krehl: Aerztliche Erfahrungen mit Dilaulid.

Marth: Vergleichende Untersuchungen über Morphinderivate (Inaug. Diss. Marburg 1923)

Mering: Physiologische und therapeutische Untersuchungen über die Wirkung einiger Morphinderivate. (Original Mitteilungen E. Merk. Darmstadt 1898).

Meyer-Gottlieb: Lehrbuch der Pharmakologie.

E. Meyer: Die forensische Bedeutung des Morphinismus (Archiv f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten, Bd. 81, Heft 4.

Sachs: Dilaulid in der Geburtshilfe (Deutsche Med. Wochenschrift 1927 Nr. 50.

Sterchele: Die Wirkung des Dilaulid — Knoll als Analgetikum, insbesondere vom Gesichtspunkte der Praenarkose aus studiert. (Pensiere Medico 1927 Nr. 11).

P. Wolff: Zur Behandlung und Bekämpfung der Alkaloidsuchten. (Deutsche Med. Wochenschr. 1928 Nr. 1, 2, 4, 6, 7. 9, 10).

Lebenslauf.

Am 5. Juli 1898 wurde ich als Sohn des Lehrers Hieronymus Joseph Nau und seiner Ehefrau Maria Margarete geb. Hack in Sargenzell bei Hünfeld (Hessen-Nassau) geboren. Ich besuchte zuerst die Volksschule, dann das Realgymnasium zu Marburg und wurde am 1. Juni 1917 zum Heeresdienst einberufen. Nach Beendigung des Krieges studierte ich einige Semester Chemie, dann Medizin und bestand am 21. Dezember 1926 die ärztliche Staatsprüfung zu Marburg. Vom 1. Januar bis 1. April 1927 betätigte ich mich als Praktikant in der Universitäts-Augenklinik zu Marburg. In der Ohrenklinik war ich gezwungen, am 10. Mai 1927 mein Praktikantenjahr wegen Krankheit zu unterbrechen. Ich setzte dann in Berlin an der Inn. Abtlg. des Krankenhauses Charlottenburg-Westend meine Praktikantenzeit fort und beendigte sie am Pharmakologischen Institut zu Marburg. Ich erhielt die Approbation als Arzt am 1. August 1928.

Meine Lehrer waren in Berlin:

Bumm, Bier, Goldscheider, Krückmann, Lubarsch, Michaelis, Warnekros.

in Marburg:

v. Auwers, Bonhoff, Bielschowski, Burckhardt, Esch, Freudenberg, Göppert, Grüter, Gürber, Hildebrandt, Hofmann, Kehl, Korschelt, Kutscher, Läwen, Meyer, Moog, E. Müller, W. Müller, Richarz, Ruete, Schäfer, Scharnke, Schenk, Schwenkenbecher, Stargardt, Stertz, Take, Uffenorde, Veit, Versé, Wieloch, Zangemeister.